

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Тарнавського Сергія Степановича «Синтез та вивчення протипухлинної активності похідних 2,5-дигідропірол-2,5-діону та 1,2-дигідропірол-3-ону», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01 при Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Онкологічні захворювання займають друге місце у світі серед причин людської смертності. Щорічно реєструється близько 6 мільйонів нових випадків захворювання злоякісними пухлинами. Але враховуючи динаміку виникнення резистентності у різних пухлин до цих терапевтичних препаратів та гетерогенність злоякісних утворень є суттєва потреба у пошуку нових протипухлинних агентів. Одним із основних підходів розробки сполук з протипухлинною активністю є хімічна оптимізація вже відомих лікарських засобів. У складі багатьох протипухлинних агентів наявні фрагменти дигідропіролонів. Тому синтез та вивчення нових похідних цього класу сполук з протипухлинною активністю, які представлені у дисертаційній роботі Тарнавського С.С., є актуальним завданням біоорганічної хімії.

Сучасним підходом для розробки ліків є мішень-спрямований раціональний дизайн. Однією з валідованих мішеней для розробки протипухлинних препаратів є протеїнкіназа рецептору фактору росту фібробластів 1 (FGFR1). На сьогодні відомо лише кілька інгібіторів протеїнкінази FGFR1, що перебувають на різних стадіях клінічних досліджень, як протипухлинні засоби.

Саме тому робота Тарнавського спрямована на пошук нових сполук з протипухлинною активністю серед похідних дигідропіролонів і дисертаційна робота відповідає критеріям актуальності та наукової новизни.

Дисертаційна робота виконувалася у відповідності до плану науково-дослідних робіт відділу біомедичної хімії Інституту молекулярної біології і генетики НАН України, в рамках держбюджетних тем: «Вивчення протеїнкіназ як молекулярних мішеней для розробки терапевтичних засобів методами комбінаторної хімії та комп'ютерного моделювання» (номер держ. реєстрації –

0107U003345, 2008–2012 pp.), “Раціональний дизайн інгібіторів протеїнкіназ як попередників лікарських засобів” (номер держ. реєстрації 0112U004110, 2013–2017 pp.). Робота характеризується конкретною метою та чітко поставленими завданнями дослідження, що надає їй необхідної завершеності.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації не викликають сумніву.

Аналіз матеріалів дисертації в цілому показує, що всі розділи досліджень виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних фізико-хімічних та біохімічних методів. Будова синтезованих сполук доведена спектральними даними (ЯМР ^1H та ^{13}C), хромато-мас-спектрометрією, елементним аналізом та тонкошаровою хроматографією на силікагелі. Сукупність хімічних перетворень, спектральних характеристик та хроматографічних даних переконливо підтверджує будову, чистоту та індивідуальність синтезованих сполук. Біохімічне тестування отриманих сполук проведено з використанням загальноприйнятих методик, одержані результати можна вважати надійними.

Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації базуються на експериментальних дослідженнях і логічно витікають з отриманих результатів. Слід відмітити, що зміст наукових праць і автореферат відповідають змісту дисертаційної роботи.

Загальні висновки до дисертації викладено чітко, коректно, стисло і науково обґрунтовано. Вважаю, що достовірність результатів дисертаційної роботи і висновків не викликає сумніву.

У результаті виконання дисертаційної роботи Тарнавським С.С. синтезовано й досліджено фізико-хімічні властивості нових похідних 4-ариламіно-2,5-дигідропірол-2,5-діону та 5-аміно-4-(1*H*-бензоімідазол-2-іл)-1-арил-1,2-дигідропірол-3-ону.

Вперше запропоновано ефективний та зручний одностадійний («одноколбовий») метод для синтезу похідних 3-арилсульфаніл-4-ариламіно-2,5-дигідропірол-2,5-діону. Вперше запропоновано метод синтезу сполук класу 3-ариламіно-2,5-дигідропірол-2,5-діону шляхом відновлення похідних 3-

0107U003345, 2008–2012 pp.), “Раціональний дизайн інгібіторів протеїнкіназ як попередників лікарських засобів” (номер держ. реєстрації 0112U004110, 2013–2017 pp.). Робота характеризується конкретною метою та чітко поставленими завданнями дослідження, що надає їй необхідної завершеності.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації не викликають сумніву.

Аналіз матеріалів дисертації в цілому показує, що всі розділи досліджень виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних фізико-хімічних та біохімічних методів. Будова синтезованих сполук доведена спектральними даними (ЯМР ^1H та ^{13}C), хромато-мас-спектрометрією, елементним аналізом та тонкошаровою хроматографією на силікагелі. Сукупність хімічних перетворень, спектральних характеристик та хроматографічних даних переконливо підтверджує будову, чистоту та індивідуальність синтезованих сполук. Біохімічне тестування отриманих сполук проведено з використанням загальноприйнятих методик, одержані результати можна вважати надійними.

Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації базуються на експериментальних дослідженнях і логічно витікають з отриманих результатів. Слід відмітити, що зміст наукових праць і автореферат відповідають змісту дисертаційної роботи.

Загальні висновки до дисертації викладено чітко, коректно, стисло і науково обґрунтовано. Вважаю, що достовірність результатів дисертаційної роботи і висновків не викликає сумніву.

У результаті виконання дисертаційної роботи Тарнавським С.С. синтезовано й досліджено фізико-хімічні властивості нових похідних 4-ариламіно-2,5-дигідропірол-2,5-діону та 5-аміно-4-(1*H*-бензоімідазол-2-іл)-1-арил-1,2-дигідропірол-3-ону.

Вперше запропоновано ефективний та зручний одностадійний («одноколбовий») метод для синтезу похідних 3-арилсульфаніл-4-ариламіно-2,5-дигідропірол-2,5-діону. Вперше запропоновано метод синтезу сполук класу 3-ариламіно-2,5-дигідропірол-2,5-діону шляхом відновлення похідних 3-

арилсульфаніл-4-ариламіно-2,5-дигідропірол-2,5-діону під дією надлишку тіофенолів. Вперше знайдено три нові інгібітори росту пухлинних клітинних ліній людини серед похідних 4-ариламіно-2,5-дигідропірол-2,5-діону та чотири нових інгібітора росту пухлинної клітинної лінії KG1 серед похідних 5-аміно-4-(1*H*-бензоімідазол-2-іл)-1-арил-1,2-дигідропірол-3-ону в нано- та мікромольних концентраціях сполук. Вперше знайдено два селективні інгібітори протеїнкінази FGFR1 серед похідних 5-аміно-4-(1*H*-бензоімідазол-2-іл)-1-арил-1,2-дигідропірол-3-ону.

Особистий внесок здобувача. Автором проведено аналіз наукової літератури, обрані загальні методики та основні методи дослідження. У процесі виконання дисертаційної роботи автором власноруч проведено синтез більше 150 органічних сполук. Особисто зроблено аналіз спектральних досліджень і встановлено структури синтезованих сполук. Розроблено ефективний одностадійний (one-pot) метод синтезу нових 3-арилсульфаніл-4-ариламіно-2,5-дигідропірол-2,5-діону та новий метод синтезу 4-незаміщених похідних 3-ариламіно-2,5-дигідропірол-2,5-діону. Проаналізовано залежність протипухлинної активності сполук від їхньої хімічної структури та запропоновано напрямки хімічної оптимізації структур найактивніших сполук.

За матеріалами роботи опубліковано 15 праць, з них 8 статей у провідних фахових журналах, 1 патент на винахід і 6 тез наукових доповідей на конференціях.

Структура дисертації.

Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, результатів дослідження, які викладено в 4 розділах, аналізу та узагальнення результатів роботи, висновків та списку використаних джерел, який нараховує 132 посилання. Дисертація містить 18 рисунків, 17 таблиць, 8 схем та 1 додаток. Загальний обсяг дисертації становить 134 сторінки.

У роботі чітко сформульовано мету і завдання дослідження. Матеріали і методи дослідження відповідають сучасному світовому рівню і цілком відповідають завданням дослідження. Висновки цілком відповідають поставленій меті та завданням дисертаційного дослідження.

Це свідчить про перспективність подальшого вивчення нових сполук з метою розробки на їх основі нових лікарських засобів.

Загалом дисертанту вдалося виконати значний об'єм експериментальних досліджень, які пов'язані як із синтезом нових похідних 4-аміно-2,5-дигідро-1*H*-2,5-піролідіону та 5-аміно-4-(1*H*-бензоімідазол-2-іл)-1-арил-1,2-дигідропірол-3-ону, так і з дослідженням протипухлинної активності цих сполук.

Необхідно зазначити, що наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які запропоновані в дисертаційній роботі, цілком обґрунтовані і не викликають жодних сумнівів. Це підтверджується великою кількістю синтезованих сполук, хімічну структуру яких доведено комплексом фізико-хімічних методів та елементним аналізом. В цілому особливих зауважень немає. Дисертаційна робота написана гарною українською мовою, добре вичитано та має мінімальну кількість друкарських помилок.

Щодо змісту дисертації є такі уточнення, зауваження та побажання:

1. Дисертанту слід було б обґрунтувати, чому у випадку взаємодії 3,4-дихлоромалеїміду з тіолами відбувається заміщення двох атомів хлору, а у випадку такої ж взаємодії з амінами – одного атома.
2. В роботі для інгібіторів протеїнкінази FGFR1 було приведене значення тільки IC₅₀, тоді як більш повною характеристикою інгібувальної активності є значення K_i.
3. У розділі 3.1, на сторінці 55, вказано, що дані ПМР спектрів сполук 3.1-3.23 наведено в таблиці 3.1. Але даної інформації там не зазначено.
4. Дисертантом встановлено, що при дії надлишку тіофену на 3-арилсульфанільні похідні 4-ариламіно-2,5-дигідро-1*H*-2,5-піролідіону утворюються 4-незаміщені похідні 3-ариламіно-2,5-дигідро-1*H*-2,5-піролідіону. Це цікава нова реакція. Отже слід було запропонувати механізм цього перетворення.
5. Для пропозиції синтезованих сполук-хітів у якості перспективних хімічних структур для пошуку нових протипухлинних агентів доцільно було б дослідити їхню гостру токсичність.

Однак, ці недоліки не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Тарнавського Сергія Степановича, оскільки вони не ставлять під сумнів основні наукові висновки та положення, винесені на захист.

Вважаю, що дисертаційна робота Тарнавського Сергія Степановича «Синтез та вивчення протипухлинної активності похідних 2,5-дигідропірол-2,5-діону та 1,2-дигідропірол-3-ону» є завершеною науково-дослідною працею і за актуальністю та об'ємом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, їх теоретичним та практичним значенням відповідає вимогам, що висуваються до кандидатських дисертацій «Порядку присудження наукових ступенів і наукового ступеня старшого наукового співробітника».

Автор роботи – Тарнавський Сергій Степанович – є кваліфікованим науковим працівником і заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

завідувач відділу медичної хімії
ДУ «Інститут фармакології
та токсикології НАМН України»,
доктор фармацевтичних наук, професор

ДЕРЖАВНА АКАДЕМІЯ
УСТАНОВА
ІНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГІЇ
ТА ТОКСИКОЛОГІЇ
02011901

